

氏 名 木田 淳

授与した学位 博士

専攻分野の名称 薬学

学位記授与番号 博甲第 3858 号

学位授与の日付 平成 21 年 3 月 25 日

学位授与の要件 博士の学位論文提出者

(学位規則第 5 条第 7 項該当)

学位論文の題目 ヒスタミン H1 拮抗薬および抗うつ薬のけいれん誘発特性とその作用機序の解明

論文審査委員 教授 亀井 千晃 教授 佐々木 健二 准教授 井上 剛  
教授 川崎 博己

### 学位論文内容の要旨

本研究では、てんかん原性を獲得させた動物における薬物誘発けいれん特性を解明することを目的とし、扁桃核キンドリングラットを用いて各種ヒスタミン H1 拮抗薬のけいれん誘発作用(第 I 章)、各種抗うつ薬のけいれん誘発作用(第 II 章)を検討し、さらに第 I 章・第 II 章より得られた知見から、代表的な三環系抗うつ薬である imipramine のけいれん誘発メカニズムについての機序解明(第 III 章)を行った。各章における検討より、以下のことを明らかにした。

(第 I 章) 中枢移行性の高い第一世代 H1 受容体拮抗薬である pyrilamine, diphenhydramine および ketotifen は、正常ラットおよびキンドリングラットに対して用量依存的なけいれん誘発作用を示した。また、キンドリングラットは正常ラットに比べ重篤なけいれん症状を発現した。従って、てんかん原性の獲得により、中枢移行性の高いヒスタミン H1 拮抗薬によるけいれん誘発の危険性が高まる可能性が示唆された。

(第 II 章) 三環系抗うつ薬である imipramine, amitriptyline, doxepin および clomipramine、四環系抗うつ薬である maprotiline は、正常ラットおよびキンドリングラットに対して用量依存的なけいれん誘発作用を示した。また、キンドリングラットは、正常ラットに比べ重篤なけいれん症状を発現した。従って、てんかん原性の獲得により、三環系・四環系抗うつ薬によるけいれん誘発の危険性が高まる可能性が示唆された。SSRI である paroxetine は、強力なけいれん誘発作用は観察されなかった。従って、paroxetine は、てんかん患者にも比較的安全に使用できる抗うつ薬である可能性が示唆された。

(第 III 章) Imipramine 誘発けいれんは、histidine および histamine の前投与により抑制され、さらに histamine によるけいれん抑制作用は pyrilamine の前処置によって拮抗された。また、imipramine 誘発けいれんは、ノルアドレナリン枯渇薬である  $\alpha$ -methyl-p-tyrosine (AMPT) の前投与によっても抑制された。従って、imipramine 誘発けいれんには、ヒスタミン H1 拮抗作用およびノルアドレナリン再取り込み阻害作用が関与していると考えられる。一方、imipramine 誘発けいれんは、セロトニン枯渇薬である p-chlorophenylalanine (PCPA) およびコリンエステラーゼ阻害薬である physostigmine の前投与によって影響を受けなかったことから、セロトニン再取り込み阻害作用および抗コリン作用は imipramine 誘発けいれんに関与していないと考えられた。

本研究では、扁桃核キンドリングラットを用いることにより、正常ラットでは検出できない用量において、高感度に薬物のけいれん誘発作用を検知できることが判明した。従って、今回用いた扁桃核キンドリングラットモデルおよびけいれん症状スコアは新規薬物のけいれん誘発特性を動物実験レベルで高感度に評価できる有用なモデルであることを明らかにした。

## 論文審査結果の要旨

本研究では、てんかん原性を獲得させた動物における薬物誘発けいれん特性を解明することを目的として行われた。

第一世代 H1 受容体拮抗薬である pyrilamine, diphenhydramine および ketotifen は、正常ラットおよびキンドリングラットに対して用量依存的なけいれん誘発作用を示した。また、キンドリングラットは正常ラットに比べ重篤なけいれん症状を発現することを見出した。第Ⅱ章では三環系抗うつ薬である imipramine, amitriptyline, doxepin および clomipramine, 四環系抗うつ薬である maprotiline は、正常ラットおよびキンドリングラットに対して用量依存的なけいれん誘発作用を示した。また、キンドリングラットは、正常ラットに比べ重篤なけいれん症状を発現した。従って、てんかん原性の獲得により、三環系・四環系抗うつ薬によるけいれん誘発の危険性が高まる可能性を明らかにした。第Ⅲ章では imipramine 誘発けいれんは、histidine および histamine の前投与により抑制され、さらに histamine によるけいれん抑制作用は pyrilamine および  $\alpha$ -methyl-p-tyrosine (AMPT) の前投与によって抑制された。従って、imipramine 誘発けいれんには、ヒスタミン H1 拮抗作用およびノルアドレナリン再取り込み阻害作用が関与していると考えられる。一方、imipramine 誘発けいれんは、p-chlorophenylalanine (PCPA) およびコリンエステラーゼ阻害薬である physostigmine の前投与によって影響を受けなかったことから、セロトニン再取り込み阻害作用および抗コリン作用は imipramine 誘発けいれんに関与していないと考えられた。

以上の成績は、扁桃核キンドリングラットを用いることにより、ヒスタミン H1 拮抗薬および抗うつ薬のけいれん誘発特性とその作用機序を解明した点で新規であり、博士（薬学）の学位に値すると判断した。